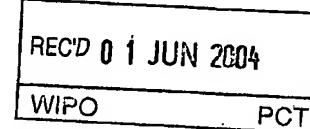


证 明

本证明之附件是向本局提交的下列专利申请副本

申 请 日： 2003. 03. 27



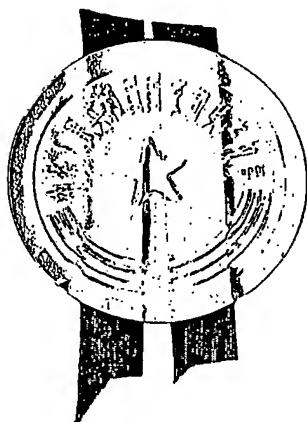
申 请 号： 03108277.7

申 请 类 别： 发明

发明创造名称： N-乙酰氨基葡萄糖在制备治疗自身免疫反应所致的局部损伤或全身症状的药物中的应用

申 请 人： 中国人民解放军第三军医大学

发明人或设计人： 徐启旺、刘俊康、袁泽涛



PRIORITY
DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

中华人民共和国
国家知识产权局局长

王景川

2004 年 4 月 20 日

权 利 要 求 书

- 1、N-乙酰氨基葡萄糖或其药物学可接受的盐在制备用于治疗和控制自身免疫反应所致的局部损伤或全身症状的药物中的应用。
- 2、权利要求1的应用，其中所述药物为适于静脉滴注、皮下注射、肌肉注射及腹腔给药或口服给药的制剂。
- 3、权利要求1或2的应用，其中所述药物对于成人患者每天的给药量以活性组分计，为1-100000mg，分1-4次给药。

说 明 书

N-乙酰氨基葡萄糖在制备治疗自身免疫反应 所致的局部损伤或全身症状的药物中的应用

技术领域

本发明涉及 N-乙酰氨基葡萄糖或其药物可接受的盐类衍生物在制备用于治疗自身免疫反应引起的局部损伤和/或全身症状的药物中的应用。

背景技术

目前国内外治疗自身免疫反应引起的全身症状，例如发烧、头痛、眩晕、谵妄、恶心、呕吐以及全身不适等症状，所采用的治疗办法主要有两种：1. 可的松等免疫抑制剂治疗；2. 支持疗法。激素类在应用于时带来诸多的副作用，所以目前多采取支持疗法，但效果并不理想。所以，仍需要开发用于治疗和控制自身免疫反应引起的局部损伤和/或全身症状的药物。

本发明人在进行生物波理论研究中建立了生物波动生长的模型，并深入研究了生物波动生长的分子机制，提出了生物有机体的生物波不断改变的微异源变化原理。其变化的速度有快有慢，取决于外来环境的改变程度。机体受到损伤暴露自身抗原或由于其他原因使自身物质变性后，引起免疫细胞功能改变，促成微异源性发生，引起自身免疫反应所致的局部损伤和全身症状。

现已发现，N-乙酰氨基葡萄糖作为一个生物波调控因子，其功效不仅表现在宏观的波动上，同时也表现在对大分子物质振荡的稳定性上。该物质可以维持大分子物质的生理振荡不停地进行，减缓和排斥机体存在的不利因素的影响，从而维持大分子物质的生理功能，避免了自身免疫反应并发症。整体来看，该物质可以控制自身免疫反应所致的症状，减轻损伤，促使疾病痊愈，从而消除症状。

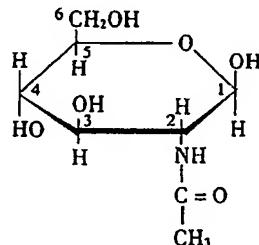
本发明人惊异地发现，N-乙酰氨基葡萄糖或其药学可接受的盐

与多种药物学上可接受的载体结合，制备成合适制剂形式，可用于治疗自身免疫反应所致的局部损伤和全身症状，从而完成了本发明。

发明内容

本发明的目的是提供 N-乙酰氨基葡萄糖或其药物学可接受的盐在制备用于治疗和控制自身免疫反应所致的局部损伤和全身症状的药物中的应用。

可用于本发明的 N-乙酰氨基葡萄糖全名为 N-乙酰基-D-氨基葡萄糖，分子式为 $C_8H_{15}NO_6$ ，其结构式（I）表示如下：



可用于本发明的 N-乙酰基-D-氨基葡萄糖的药物可接受的盐的实例包括但不限于：与无机酸形成的那些盐，如盐酸盐、氢溴酸盐、硼酸盐、磷酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐和磷酸氢盐，以及与有机酸形成的那些盐，如柠檬酸盐、苯甲酸盐、抗坏血酸盐、甲基硫酸盐、苦味酸盐、富马酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐和葡萄糖-1-磷酸盐。

在本发明的药物组合物中，N-乙酰氨基葡萄糖或其药物可接受的盐的含量一般可为 0.1-10%重量。

除 N-乙酰氨基葡萄糖或其药物可接受的盐以外，所述的药物组合物还可以包含本领域公知的赋形剂或载体，以形成适于静脉滴注、皮下注射、肌肉注射及腹腔给药等的制剂，也可以形成适合口服给药的制剂。

所述药物组合物可以每天单剂量给药或多剂量给药，例如每天 3-4 剂。所述药物组合物的给药量根据给药对象的年龄、病情、需治疗的

症状以及给药方式等而变。但一般对于体重约为 75 公斤成年病人来说，所述药物组合物每天的给药量为 1-100000mg，以活性组分计，分 1-4 次给药。

按照一个优选实施方案，在治疗过程中，采用 N-乙酰氨基葡萄糖静脉滴注给药，以增强机体的抵抗力，补充水分，维持内稳定。

N-乙酰氨基葡萄糖或其药物学可接受的盐，对减轻局部炎症，缓解局部损伤和控制和减缓全身中毒症状，较目前常规的支持疗法更加有效，作用迅速而全面，促成良好的预后结果。

具体实施方式

下面结合实施例进一步说明本发明及其有益效果，但是应该明白，这些实施例仅是为了举例说明本发明，而在任何方面构成对本发明范围的限制。

实施例 1. 式 (I) 化合物的促波试验

1、试验材料和方法：

1.1 样品：式 (I) 化合物纯品。

1.2 试验材料：

菌种：奇异变形杆菌应符合如下生化反应特征：动力(+)、尿素酶(+)、乳糖(-)、葡萄糖(+)、H₂S(-)、苯丙氨酸脱氨酶(+)。

培养基：改良 LB 培养基（组成成分：1% 胰蛋白胨、0.5% 酵母提取物、1% 氯化钠、0.1% 葡萄糖、0.002% TTC、PH7.2-7.4）。

1.3 试验方法：

对照样：在 LB 平板中心点种奇异变形杆菌，37℃ 培养 9 小时；

试验样：在 LB 平板中加入终浓度为 0.5% 的式 (I) 化合物，同法点种奇异变形杆菌，37℃ 培养 9 小时。

2、试验结果及评价：

在对照样中显示出不断向外扩展，间隔 3 小时的同心环；在试验样中，不但形成每隔 3 小时出现的同心环，而且与对照相比，在每条

环上显示出许多细小的波动环。

本试验采用生物波波动试验模型，用以研究式(I)化合物的促波作用，结果可见式(I)化合物不仅可以使细菌细胞表现正常的生物波特征，而且使这种波动表现出更加微细的波动方式，表明式(I)化合物对生物波动是有促进作用的。这种促波作用有助于解释N-乙酰氨基葡萄糖或其药物学可接受的盐治疗和控制自身免疫反应所致的局部损伤和全身症状的效果。

实施例2. 式(I)化合物的毒理试验

进行式(I)化合物的毒理试验，包括：

- 1、急性毒理试验：包括口服、静脉注射和最大极限量给药试验；
- 2、Ames试验；
- 3、小鼠骨髓细胞微核试验；
- 4、鼠精子畸性试验；
- 5、小鼠睾丸染色体畸变试验；
- 6、慢性致死试验；
- 7、亚慢性毒性(90天喂养)试验；
- 8、传统致畸试验；

试验结论表明：式(I)化合物急性毒性试验剂量超过2g/kg时，仍未出现急性中毒反应；在长期毒性试验中，最高剂量已达到1g/kg，经四周试验观察，未出现中毒反应；在生殖试验中，从常规剂量7mg/kg喂小鼠，经三次传代，证明式(I)化合物对小鼠受孕、妊娠、分娩、哺乳及仔鼠发育均无影响。这些试验证明式(I)化合物属无毒物质。

实施例3. 调节微异源性变化细胞学试验

采用常规的不完全1640培养基进行细胞培养，接种B16肿瘤细胞(购自上海细胞生物学研究所肿瘤细胞库)。在连续培养48小时以上，细胞代谢废物影响生长环境的条件下观察细胞微异源性变化和N-乙酰氨基葡萄糖对其控制作用。在培养基中加入终浓度为1g/100ml的N

-乙酰氨基葡萄糖后，细胞生长过程中，随培养时间延长，数量稳定地增加。对照试验细胞在无 N-乙酰氨基葡萄糖的情况下，在相同培养基和相同培养条件下不能增殖。试验表明，在式（1）化合物存在的条件下，细胞能够调节细胞微异源性变化使之适应不断变化的环境而继续增殖。

本试验中，当把 N-乙酰氨基葡萄糖换成 N-乙酰氨基葡萄糖盐酸盐后（其余均不变），同对照相比，也表现出能够调节细胞微异源性变化使之适应不断变化的环境而继续增殖的作用。

实施例 4. N-乙酰氨基葡萄糖控制微异源性变化的动物试验

采用 B16 肿瘤细胞接种在 50 只大白鼠后腿上方，同时腹腔注射式（1）化合物的 5% 水溶液，1 毫升/次，3 次/天，连续 7 天，最终 45 只不形成实体瘤。在不注射式（1）化合物的对照组试验中，在肿瘤细胞接种后 1-3 天以内，50 只大鼠中有至少 40 只出现了大量的增殖性小体，3-5 天形成大量幼细胞，最终于 10 天左右出现可见的实体瘤。与对照组相比，试验组不出现这种现象，表明式（1）化合物具有控制微异源性变化的作用。

本试验中，当把 N-乙酰氨基葡萄糖换成 N-乙酰氨基葡萄糖盐酸盐后（其余均不变），同对照相比，也表现出具有控制微异源性变化的作用

实施例 5. N-乙酰氨基葡萄糖用于治疗系统性红斑狼疮

患者刘某，女，新桥医院确诊为系统性红斑狼疮。住院期间试用式（I）化合物胶囊（剂量为 100 毫克/次，3 次/日，连续治疗 7 天），症状有所缓解，抗核抗体的血清效价由 1：160 下降到 1：40，接近正常人水平。

实施例 6. N-乙酰氨基葡萄糖用于治疗甲状腺机能亢进症

患者沈某，男，服用式（I）化合物胶囊（剂量为 100 毫克/次，3

次/日，连续治疗7天)治疗腹泻的过程中意外地观察到对甲状腺机能亢进症有较好效果，并通过血清中T3、T4检测证明式(I)化合物对甲状腺机能亢进症确有疗效。